

UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année : 1965

N° 2

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie).

par

Pierre JOLLAND
PHARMACIEN

SYNTHESE ET ETUDE PRÉLIMINAIRE D'ACTIVITÉ DE QUELQUES CHROMONE-2-CARBONAMIDES

Examineurs de la thèse

M.	P. TRONCHE, Professeur, Président	
	P. BASTIDE, Professeur	
M.	J. DAUPHIN, Professeur	} Juges
Mme	L. BLANQUET, Professeur Honoraire	
M.	BERGER, Suppléant	

IMPRIMERIE AYMARD
PONT - DU - CHATEAU

1965

Année : 1965

N° _____

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Pierre JOLLAND

PHARMACIEN

SYNTHÈSE ET ÉTUDE PRÉLIMINAIRE D'ACTIVITÉ DE QUELQUES CHROMONE-2-CARBONAMIDES



Examineurs de la thèse

M.	P. TRONCHE, Professeur, Président	
	P. BASTIDE, Professeur	
M.	J. DAUPHIN, Professeur	} Juges
Mme	L. BLANQUET, Professeur Honoraire	
M.	BERGER, Suppléant	

IMPRIMERIE AYMARD
PONT - DU - CHATEAU

1965

UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE

Doyen :

R. CUVELIER

Directeur honoraire :

M. MERLE

Assesseur :

M. COULET

Professeurs honoraires :

Mme BLANQUET,
M. BUREAU,
M. FOURNIER,
M. GAUTHIER.

I. — *Professeurs titulaires*

- MM. BARRIER, Clinique chirurgicale A.
BAUDON, Clinique obstétricale.
BERGERON, Pathologie médicale.
BERNARD-GRIFFITHS, Clinique Médicale A.
COULET, Botanique et Microbiologie.
CUVELIER, Hydrologie et climatologie.
DASTUGUE, Chimie biologique et pharmacodynamie.
DAUPHIN, Chimie pharmaceutique et toxicologie.
GRAS, Thérapeutique.
JACQUEMET, Technique chirurgicale.
LATAIX Pathologie chirurgicale.
MEYNIEL, Biophysique médicale.
MOLINA, Clinique pneumo-phtisiologique.
PETIT, Médecine légale et médecine sociale.
POURRAT, Matière médicale.
ROUHER, Clinique ophtalmologique.
TERRASSE, Clinique médicale B.
THIEBLot, Physiologie.
TRONCHE, Pharmacie chimique.
TURCHINI, Histologie et embryologie.
VAURS, Bactériologie et hygiène.
WILLEMEN-CLOG, Clinique médicale infantile.
VIALLET, Professeur à titre personnel.

II. — *Professeurs sans chaire*

- MM. BASTIDE, Sciences naturelles.
DUCHENE-MARULLAZ, Physiologie.
FEBVRE, Pharmacie galénique.
GERMAIN, Clinique chirurgicale B.
POROT, Neurologie et psychiatrie.

III. — *Maîtres de Conférences agrégés*

- MM. ALFIERI, Physique médicale.
BERGER, Chimie analytique.
BOSSY, Anatomie.
Mle CHATONIER, Chimie minérale et minéralogie.
M. CLUZEL, Bactériologie.
MM. N... Biochimie médicale.
DELAGE, Anatomie pathologique.
Mmes GAILLARD, Physique pharmaceutique.
MOINADE, Médecine générale et thérapeutique.
MM. PIGNIDE, Médecine générale.
VENRIES DE LAGUILLAUMIE, Anatomie pathologique.

IV. — *Agrégés*

- MM. CHAMPEIX, Médecine légale et Médecine du travail.
FOURRIER, Orthopédie.
HOUDARD, Chirurgie générale.
JALLUT, Médecine générale.
JANNV, Neuro-chirurgie.
MENUT, Pédiatrie et puériculture.
MERCIER, Chirurgie générale.
Mle RAMPON, Médecine générale.
MM. RENARD, Pneumo-phtisiologie.
TOURNILHAC, Neurologie et psychiatrie.

Secrétaire Principal : M. BERTHON.

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548623_0068

A MES PARENTS

Je leur dois d'être devenu pharmacien.

Je leur dédie cette thèse en témoignage de reconnaissance.

A MA FEMME

En témoignage d'affectueuse union.

A BRUNO

A MA SŒUR ET A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur TRONCHE

Professeur de Pharmacie-chimique.
Chevalier des Palmes Académiques.

*Qui a sans cesse dirigé et guidé l'exécution de
ce travail.*

En témoignage de respectueuse gratitude.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TRONCHE

Professeur de Pharmacie-chimique.
Chevalier des Palmes Académiques.

A MON JURY DE THESE

Madame BLANQUET

Professeur Honoraire
Officier de la Légion d'Honneur.
Commandeur des Palmes Académiques.

*En reconnaissance de la sollicitude qu'elle nous
a toujours manifesté.
En témoignage de gratitude et de profond
respect.*

Monsieur le Professeur DAUPHIN

Professeur de Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
Officier des Palmes Académiques.

Monsieur le Professeur BASTIDE

Pharmacien des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur BERGER

INTRODUCTION

*D*ES recherches sur les chromones effectuées avant nous au laboratoire par P. NIVIERE (41) avaient permis d'aborder accessoirement la préparation de l'acide chromone-2-carboxylique. Nous avons repris ces travaux en vue de préparer quelques molécules nouvelles d'intérêt pharmaceutique. Notre choix nous a paru d'autant plus justifié que les études thérapeutiques dans la série des chromones sont relativement peu nombreuses et récentes, au contraire des coumarines de structures isomères.

La mise au point de la préparation du chlorure d'acide chromone-2-carboxylique nous a permis d'aborder ensuite la synthèse de quelques amides cycliques et hétérocycliques dont nous avons vérifié la pureté et quelques propriétés.

Notre travail est avant tout axé sur les procédés de synthèse et c'est à eux que nous donnerons le plus grand développement en les répertoriant dans la littérature, en les discutant et en donnant les raisons de notre choix.

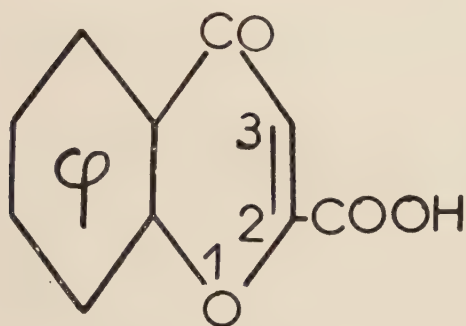
Les considérations pharmacodynamiques nous ont servi dans l'orientation de nos recherches : nous passerons en revue au début de notre travail les molécules thérapeutiques dont la structure peut être rattachée au cycle chromone. Enfin, nous présenterons quelques résultats concernant l'activité anticoagulante de nos produits.

Il s'agit, précisons-le, d'une étude sommaire de « triage » et nous nous réservons de confier à des pharmacologues le soin d'approfondir l'action de ces produits.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

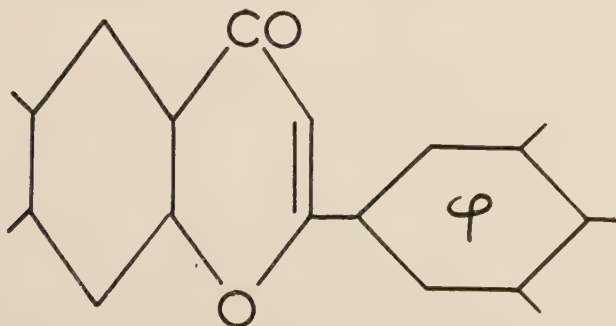
L'Acide Chromone-2-Carboxylique et ses Rapports avec la Thérapeutique

L'acide chromone-2-carboxylique ou acide γ benzopyrone-2-carboxylique répond à la formule brute $C_{10} H_6 O_4$ et à la formule développée :

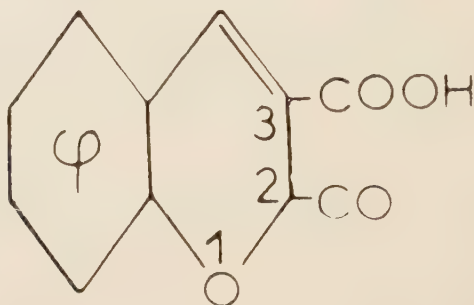


Préparé dès 1902 par KOSTANECKI (36), il n'a intéressé les pharmacologues que 50 ans plus tard, lorsque sa structure a pu être rapprochée de celle de médicaments connus et appréciés.

Si l'on considère en effet la formule de l'acide chromone-2-carboxylique, on ne peut manquer d'être frappé par les liens de parenté de cette substance avec deux grandes familles de composés naturels : d'une part les composés flavoniques :



d'autre part, les composés appartenant au groupe des coumarines. Parmi ces derniers, l'acide coumarine-3-carboxylique présente une étroite parenté de structure et peut être considéré comme un véritable isomère :

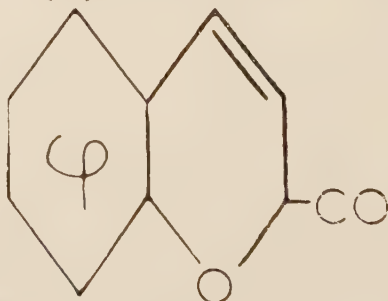


Flavones et coumarines présentent des propriétés pharmacodynamiques bien connues et considérées aujourd'hui comme classiques.

Les flavones font partie des facteurs vitaminiques P et possèdent, à ce titre, une double action sur les capillaires sanguins : elles en augmentent la résistance et en diminuent la perméabilité. Elles sont nécessaires à l'action de la vitamine C et se comportent comme des protecteurs de l'oxydation de l'adrénaline. Les flavones possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires bien mises en évidence au cours de ces dernières années ; certaines sont, en outre, utilisées depuis peu comme dilatateurs coronariens.

MORIN rapporte (40) que la flavone-7-oxy-acétate d'éthyle (*) a été sélectionnée par SETNIKAR (50) parmi une centaine de dérivés chromoniques pour ses effets vaso-dilatateurs coronariens. Elle aurait, en outre, des propriétés spasmolytiques ainsi qu'un index thérapeutique très favorable.

La coumarine, principe odorant du mélilot, de la Fève Tonka, du Faham, est une β lactone de l'acide orthoxycinnamique ou acide coumarique : (37)



* N. D. Recordil.

Elle est aromatique ,faiblement antihelminitique et insecticide, surtout à l'état de dérivés phosphorés.

Le dicoumarol ou méthylène 3-3' bis (hydroxy-4-coumarine) est constitué de deux molécules de coumarine hydroxylées liées par un pont méthylénique. C'est un anticoagulant, inhibiteur de la formation de prothrombine, d'emploi courant en clinique humaine.

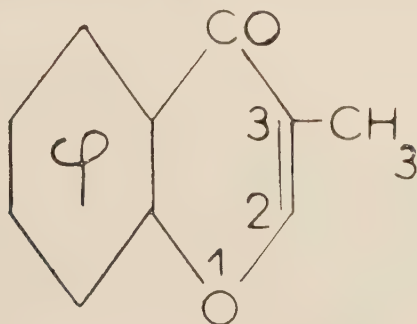
La présence de deux molécules coumariniques n'est pas nécessaire à l'instauration d'un effet anticoagulant : le pouvoir hypoprothrombinémiant des coumarines est bien connu et mis à profit dans divers médicaments. Nous ne citerons, à titre d'exemple, que :

- la 3 (phényl-acétyléthyl)-4-hydroxycoumarine (*) ;
- la 3 (1 phényl propyl) 4-hydroxycoumarine (**) ;
- la 2 méthyl-2 méthoxy-4 phényl-5 oxydihydroxypyran-1-benzopyrano-4-hydroxycoumarine (***) ;
- la 3- α (4' nitrophényl β acétyl éthyl)-4-hydroxycoumarine (****).

L'acide coumarine-3-carboxylique fournit des esters et des amides dont l'action analgésique a été récemment démontrée (38).

Des dérivés substitués de cet acide et notamment l'acide 7 n propoxy coumarine 3 carboxylique et l'acide 6-7 diméthoxy coumarine 3 carboxylique seraient actifs contre les trématodes parasites du genre « Schistosoma » (3), agents des maladies redoutables que sont les bilharzioses.

Mais ce sont les chromones qui présentent la plus étroite parenté avec l'acide chromone-2-carboxylique. Elles sont faciles à préparer par synthèse, mais elles entrent aussi dans la constitution de molécules naturelles. Dans les deux cas, elles fournissent des médicaments à action coronaro-dilatatrice.



* ND : Warfarine, Coumadine.

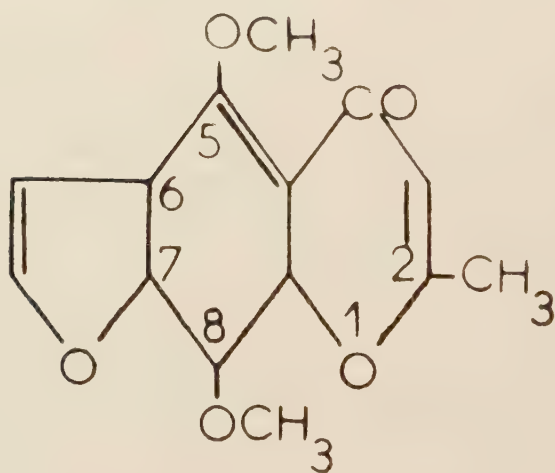
** ND : Phenprocoumon, Marcoumar.

*** ND : Cyclocoumarol, Coumopyron.

**** ND : Acenocoumarine, Sintron.

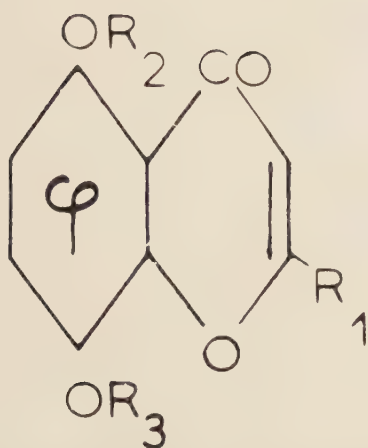
Ainsi, la méthyl-3 chromone est un vaso-dilatateur coronarien agissant directement sur la fibre lisse, d'où ses principales indications : angine de poitrine, coronarites, infarctus du myocarde, algies cardiaques.

La khelline, d'introduction récente en thérapeutique, est une méthyl-2-diméthoxy 5-8 furano 6-7 chromone. Elle est extraite des fruits de l'Amni Visnaga (Lamk) ; ombellifère de Basse-Egypte, mais elle a été reproduite par synthèse. Elle possède une action légèrement hypotensive, antispasmodique sur les muscles lisses et vaso-dilatatrice au niveau des coronaires. Elle possède aussi une action anticonvulsive sur le système nerveux central (14), en même temps qu'une action ganglioplégique (4).



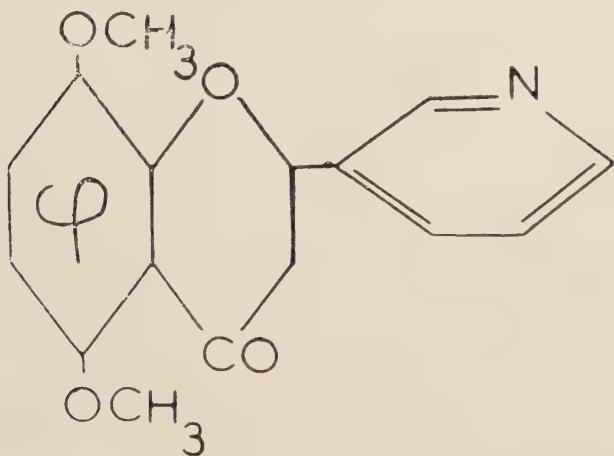
La molécule de la khelline a donné naissance à des dérivés immédiats tels que l'Ammikhelline obtenue par diméthylation et estérification de l'hydroxyle en-8 par la chaîne diéthyl-amino-éthyle. FOURNEAU (23) et VIDAL-BERETERVIDE (5) se sont attachés à l'étude de ces composés hydrosolubles ainsi que de leurs dérivés quaternaires (6) ; ces derniers ont révélé des propriétés curarisantes.

Les études sur la khelline ont aussi inspiré la synthèse de chromones substituées, notamment du type :



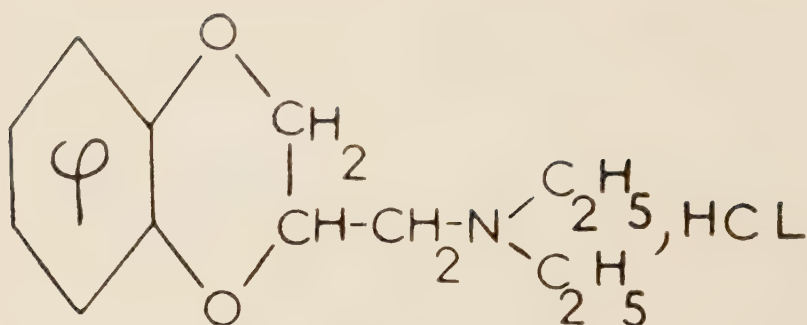
Parmi celles-ci, la diméthoxy-5-8-isopropyl 2-chromone posséderait une activité pharmacodynamique double de celle de la khelline.

La 5-8 diméthoxy-2-(3 pyridyl) chromanone ainsi que d'au-



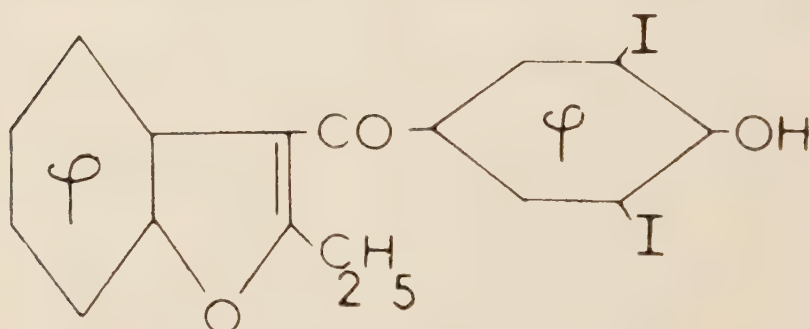
tres dérivés de la 5-8 diméthoxy chromone exercent un puissant effet vaso-dilatateur coronarien (32) ou encore une action dépressive du système nerveux central (34, 35). Cet effet se trouve inversé et changé en effet stimulant pour certaines amino-chromones (44).

D'autres médicaments présentent des parentés plus lointaines avec l'acide chromone-2-carboxylique. Nous ne citerons ici que les dérivés du benzodioxanne, et parmi eux, le plus connu, le Prosympal :



sympatholytique, renforçateur de l'action hypnotique des barbituriques.

Nous mentionnerons aussi le Benzodiarone (*) ou éthyl-2 (hydroxy-4-diïodo-3,5 benzoyl)-3-benzofuranne, l'un des plus récents dérivés introduit sur le marché pharmaceutique.



C'est un vaso-dilatateur spécifique. Son action sur la circulation périphérique est extrêmement réduite, ce qui exclut les risques d'hypotension.

En raison de ces diverses relations, l'acide chromone-2-carboxylique nous a paru digne d'attention et susceptible de posséder ou d'engendrer des activités pharmacodynamiques intéressantes et peut-être variées.

Pharmacodynamie de l'acide chromone-2-carboxylique et de ses dérivés.

Les renseignements fournis par la littérature sont rares, ils permettent cependant de définir deux directions où se sont engagées les recherches : les effets coronaro-dilatateurs et l'action sur le système nerveux central.

* ND : Amplivix.

ZAGORESKII (62) rappelle que l'acide chromone-2-carboxylique et ses esters possèdent des propriétés analogues à celles de la khelline. SCHMUTZ (51) prépare des esters aliphatiques de l'acide chromone-2-carboxylique, ainsi que les esters tétrahydro furyliques de l'acide 1 thiochromone-2-carboxylique et de l'acide 4 thiochromone-2-carboxylique et compare leur action coronaro-dilatatrice à celle de la khelline.

Cette action se retrouve, et même particulièrement nette, dans un dérivé plus simple, la 2-carbéthoxy-3-éthylchromone (11) qui, de plus, ne présente qu'une faible toxicité.

ZAGORESKII (62) synthétise encore, à partir de l'acide chromone-2 carboxylique et de divers phénols, des aryls esters dont l'action n'est pas précisée.

Ce même auteur ajoute, par ailleurs, que ARTEMENKO (1) a récemment montré l'action anticonvulsivante nette de l'acide chromone-2-carboxylique. Pour cette raison, ARTEMENKO a proposé pour l'acide chromone-2-carboxylique le nom de « Atremon ». Dans un autre mémoire (2) le même auteur a étudié divers esters de cet acide et il arrive à la conclusion qu'aucun dérivé ne surpasse l'activité de l'acide chromone-2 carboxylique et que l'estérification diminue l'action anticonvulsivante et l'action sur le tremblement.

DE VRIES et VIDAL-BERETERVIDE (22,7) préparent divers esters de cet acide et notamment ceux du diméthyl et du diéthylamino-éthanol ainsi que l'ester tropylique. Ce dernier présente une puissante action stimulante sur le système nerveux central ainsi qu'un effet antagoniste vis-à-vis des barbituriques. L'iodométhylate et le bromométhylate de l'ester tropylique ont un effet ganglioplégique prononcé et sont également curarisants. Aucun de ces composés ne manifeste la moindre action atropinique ou adrénalytique.

Au contraire, les recherches sur les chromones de DA RE et de ses collaborateurs ont favorisé la découverte d'une série de puissants stimulants du système nerveux central et ont conduit leurs auteurs (19, 20, 21, 39) à la préparation de nombreuses bases de Mannich de 7 hydroxy-chromones.

PREPARATION DE L'ACIDE CHROMONE-2-CARBOXYLIQUE

Les procédés de préparation de l'acide chromone-2-carboxylique se retrouvent dans la littérature à propos de la préparation des chromones.

Il aurait été intéressant d'envisager ici la biosynthèse du cycle chromone dans les composés naturels. Nous ne ferons cependant que citer pour mémoire l'hypothèse selon laquelle la plupart des composés naturels possédant deux cycles, l'un en C_6 l'autre en C_3 , pourraient se former par cyclisation directe des diacides poly- β -cétoniques (BIRCH, 8).

La synthèse du cycle γ pyronique qui entre dans la constitution des chromones est bien souvent réalisée à partir de l'atome d'oxygène fixé sur un cycle benzénique sous forme d'hydroxyle phénolique; la fonction cétone provient soit d'une chaîne carbonylée fixée à l'avance sur le noyau aromatique, soit d'une molécule aliphatique accessoire possédant une fonction cétone.

On peut classer en trois groupes les méthodes qui permettent d'accéder à l'acide chromone-2-carboxylique.

1. — Cyclisation de l'acide phénoxy fumarique en présence d'acide sulfurique.

Cette méthode délicate, qui suppose la préparation préalable de l'acide phénoxyfumarique, a cependant été préconisée par certains auteurs tels que RUHEMANN (48, 47, 46) et GOTTESMANN (26). Le chlorure d'acétyle peut être associé à l'acide sulfurique pour faciliter la cyclisation.

2. — Condensation de l'o-hydroxybutyrophénone avec le chlorure d'éthoxalyle.

Cette opération s'effectue à froid, en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine (11). Elle permet d'obtenir la 3 étyhl-2 carbéthoxychromone.

3. — Condensation de l'o-hydroxyacétophénone avec l'oxalate neutre d'éthyle.

C'est le mode de préparation le plus fréquent et le plus rationnel, car il fait appel à des produits aisément accessibles. Mentionné dès 1902 par KOSTANECKI (36), ce procédé est repris à des dates plus récentes par SCHMUTZ (51), WILEY (56), BRYAN (13).

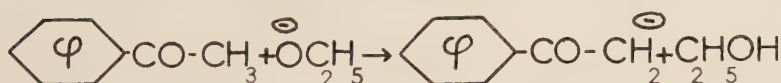
La condensation peut être effectuée en présence de sodium, HEYWANG (28), d'éthylate de sodium, VEJDELEK (53), ZAGOREVSKII (62), de phénate de sodium, ZAGOREVSKII (58), d'hydruure de sodium, SCHMUTZ (51). On obtient dans ce cas le dérivé sodé de l'o-hydroxybenzoyl pyruvate d'éthyle.

Cette réaction n'est qu'un cas particulier de la réaction générale de CLAISEN (15, 16, 25, 42, 49) qui condensa pour la première fois le formiate d'éthyle et l'acétone. Nous avons appliqué ce principe à la préparation de β di-cétones à partir de l'oxalate de diéthyle et d'une méthyl-cétone aromatique en présence d'éthylate de sodium.

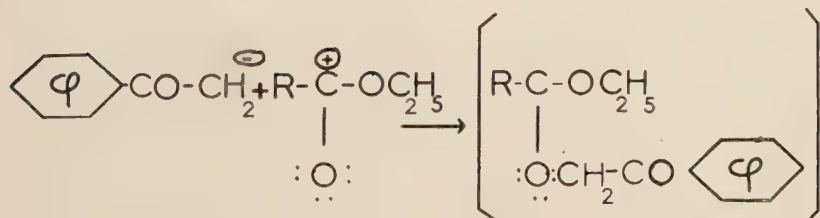
Selon CUMMING (17) une telle réaction suivrait un processus ionique : l'ion éthoxyde formé à partir de l'éthylate de sodium capte un proton du groupe $> \text{CH} - \text{C} -$



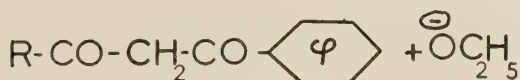
Avec l'acétophénone, nous aurions le schéma suivant :



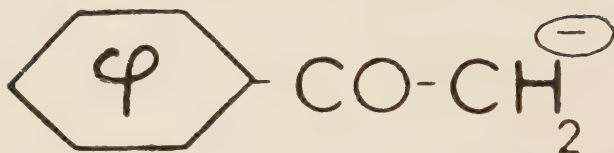
L'anion ainsi formé va se condenser avec le groupement carbonyle de l'ester qui intervient dans la réaction :



La molécule se dissocie en donnant :



On notera que la charge du groupement



est effectivement anionique, tandis que la charge qui apparaît sur l'ester n'est qu'une conséquence d'un effet mésomère chargeant positivement le carbone du carbonyle.

FIESER (24) indique par ailleurs que la condensation d'un ester et d'une cétone n'est possible que dans le cas d'une méthylcétone, les rendements demeurant d'ailleurs faibles.

Dans le cas d'acétophénone substituées telles que la 3-5 dibromo et la 5 nitro-acétophénone, la condensation doit être effectuée en présence de deux molécules d'éthylate de sodium par suite de l'accroissement du caractère acide de l'hydroxyle phénolique, ainsi que l'a remarqué ZAGOREVSKII (60).

Quoi qu'il en soit, cette condensation ne constitue que la première étape dans la préparation de l'acide chromone-2-carboxylique. Dans une seconde étape, l'ester di-cétonique formé est cyclisé en anneau pyronique, puis hydrolysé. Ces deux transformations sont d'ailleurs opérées en une seule opération.

PUETZER (43) préparant des isomères et des homologues de la patuline a constaté que le cycle γ pyronique se formait facilement dans certains de ses produits par élimination d'eau entre l'hydroxyle phénolique et la fonction cétone située en α du groupe carboxyle en équilibre mésomère avec sa forme énoI.

ZAGOREVSKII (62) obtient dans un premier temps un ester o-hydroxy-benzoylpyruvique qu'il cyclise par ébullition en milieu chlorhydrique concentré ; l'ester est finalement hydrolysé en milieu acide dilué, par chauffage. L'auteur obtient avec un rendement de 72 à 80 pour cent, un acide chromone-2-carboxylique fondant à 250-251° C avec décomposition, le point de fusion indiqué par HEYWANK en 1902 étant de 252° C (28).

En utilisant la méthode de ZAGOREVSKII, DE VRIES (22) a obtenu en 1961 un produit qui, recristallisé dans un mélange alcool et eau, se présente en aiguilles blanches fondant à 256-259° C avec décomposition.

SCHMUTZ (51) prépare l'acide chromone-2 carboxylique par une méthode très analogue, cyclisant et hydrolysant l'ester o-hydroxybenzoylpyruvique par l'acide chlorhydrique dilué. Le produit qu'il obtient présente un point de fusion étalé de 256 à 263° avec décomposition.

NIVIERE (41) a préparé avant nous au laboratoire l'acide chromone-2-carboxylique en condensant, en présence d'éthylate de sodium et au sein de l'éther de pétrole, l'o-hydroxyacétophénone et l'oxalate de diéthyle.

La réaction commence à la température ambiante et se matérialise par la précipitation du dérivé sodé de l'ester benzoylpyruvique ; elle est complétée à chaud.

L'ester formé est séparé puis chauffé dans l'acide chlorhydrique qui l'hydrolyse et le cyclise. L'acide chromone-2-carboxylique est obtenu avec un rendement de 79 pour cent et fond à 266° après recristallisation dans l'éthanol.

PREPARATION DU CHLORURE D'ACIDE CHROMONE-2-CARBOXYLIQUE

Les renseignements sur la préparation des chlorures d'acides γ pyrone-carboxyliques et γ benzopyrone-carboxyliques sont relativement rares dans la littérature.

Si l'on traite l'acide chromone-2-carboxylique par POCl_3 , le mélange POCl_3 et PCL_5 ou même SOCl_2 en excès, on n'obtient pas, semble-t-il, le chlorure de l'acide (63, 62) mais des produits différents. Il y aurait non seulement remplacement de l'oxyhydryle par le chlore, mais aussi fixation de deux atomes de chlore sur le carbone cétonique du cycle pyronique : (57) le produit formé serait le chlorure de l'acide 4-4' dichloro-chromène-carboxylique.

Par chauffage de l'acide chromone-2-carboxylique avec un excès de chlorure de thionyle, VEJDELEK (53) n'aboutit qu'à un échec en 1953. ZAGOREVSKII (59) utilisant un large excès de chlorure de thionyle n'a d'abord obtenu qu'un produit fondant à $93-94^{\circ}$ et qui contenait beaucoup plus de chlorure que le chlorure attendu.

ZAGOREVSKII (57, 59, 61) a plus tard précisé que sous l'effet d'un chauffage prolongé il y aurait transformation du cycle γ pyronique en cycle α pyronique et production de chloro-4-coumarine.

Enfin, le même auteur (62) obtient le chlorure de l'acide chromone-2-carboxylique avec un rendement de 88 pour cent en faisant réagir le chlorure de thionyle sur l'acide au sein du dichlorétane. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, le chlorure d'acide fond à $105,5-106,5^{\circ} \text{C}$.

ZAGOREVSKII (63) prépare aussi une solution pyridinique de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique en traitant une suspension d'acide dans la pyridine par le chlorure de thionyle. Il utilise directement cette solution pour la préparation d'arylesters.

Enfin DE VRIES (22) fait appel à la méthode de ZAGOREVSKII (62) et obtient un chlorure d'acide qui cristallise en aiguilles blanches dans l'éther de pétrole et fond à 105-106°.

PREPARATION D'ESTERS ET D'AMIDES DE L'ACIDE CHROMONE-2-CARBOXYLIQUE

Divers esters aliphatiques et aryliques ont été obtenus en versant dans une solution pyridinique de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique l'alcool ou le phénol dissous dans l'éther anhydre. C'est ainsi que ZAGOREVSKII (62) a préparé les esters phényliques, polyhydroxy et polyméthoxyphényliques et naphtyliques. DE VRIES, de son côté (22) a obtenu les esters diéthylamino-éthylique et tropylique et leurs iodo-méthylates. SCHMUTZ (51) a publié une liste d'une dizaine d'esters aliphatiques ou arylaliphatiques.

Des amides et des mercaptans sont cités par ZAGOREVSKII (63). L'anilide est préparé par cet auteur en condensant sur le chlorure d'acide l'aniline en solution dans le dichloréthane.

Les amides peuvent aussi résulter de l'action des amines primaires et secondaires sur le chromone-2-carboxylate d'éthyle. Selon JERMANOWSKA (29, 30, 31) le produit de la réaction serait différent quand la proportion d'amine utilisée varie.

— Avec une molécule d'amine, on obtient l'amide N substitué correspondant.

— Avec deux molécules d'amine, il y a ouverture du cycle conduisant à des N-alkylamides de l'acide α alkylamino- β (o-hydroxy-benzoyl) acrylique.

RECHERCHES PERSONNELLES

I

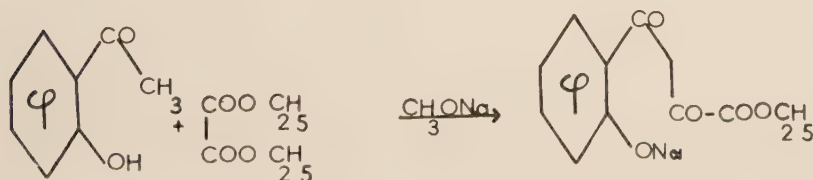
PROCEDES DE SYNTHESE UTILISES

A. — Acide Chromone-2-carboxylique

Nous avons fixé notre choix sur la méthode à l'o-hydroxy-acétophénone et à l'oxalate de diéthyle, qui nous a paru la plus élégante. Notre technique a été inspirée de celle de ZAGOREV-SKII (62) reprise par NIVIERE (41), qui, entre les mains de ces auteurs, a donné d'excellents rendements.

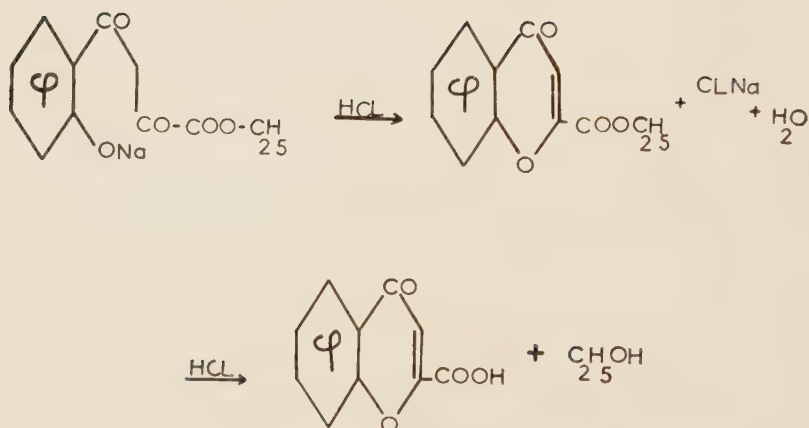
Rappelons que le mode opératoire comporte deux temps :

a) l'o-hydroxyacétophénone réagit avec l'oxalate de diéthyle en présence de méthylate de sodium et fournit le dérivé sodique de l'o-benzoylpyruvate d'éthyle.



Nous opérons soit dans l'éther de pétrole, soit au sein de l'éther éthylique anhydre et nous recueillons le dérivé sodique en fin d'opération sous forme d'un solide jaune cristallin.

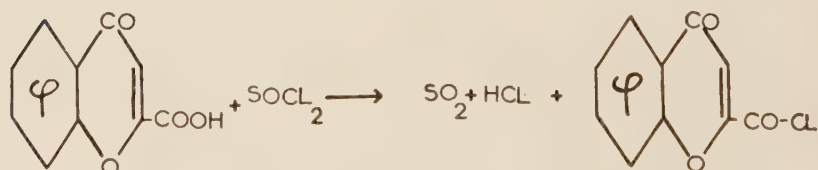
b) le dérivé sodique de l'o-benzoylpyruvate d'éthyle est dissous dans un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique et nous chauffons pour cycliser et hydrolyser :



L'acide chromone-2-carboxylique cristallise par refroidissement et est isolé.

B. — Chlorure de l'acide chromone-2-carboxylique.

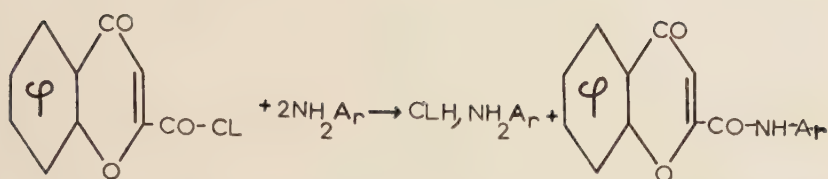
Nous avons repris la méthode de ZAGOREVSKII et nous avons fait réagir le chlorure de thionyle, à froid d'abord, à chaud ensuite sur l'acide chromone-2-carboxylique en suspension dans l'éther de pétrole.



Nous avons ensuite chassé le solvant et recristallisé le chlorure d'acide dans le benzène. Ce chlorure est peu stable et doit être utilisé de suite pour des réactions ultérieures.

C. — Amides de l'acide chromone-2-carboxylique.

Il s'agit d'une réaction classique qui ne nous a posé aucun problème particulier. Nous avons fait réagir à froid d'abord, à chaud ensuite, le chlorure d'acide sur un excès d'amine au sein du benzène selon le schéma :



Il se forme un abondant précipité. Deux molécules d'amines sont nécessaires et une molécule pourrait éventuellement être récupérée.

Le chlorhydrate d'amine, soluble dans l'eau, est éliminé par lavage ; l'amide est recristallisé dans l'alcool.

II

PROCEDES D'ANALYSE UTILISES

Microdosage du Carbone et de l'Hydrogène

Ces déterminations ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du Centre National de la Recherche Scientifique, sur des échantillons de produits purs, soigneusement desséchés sous vide (*).

Dosage de l'Azote

Nous avons utilisé la méthode classique de KJELDAHL (33) pour la détermination de l'Azote dans les substances organiques. Une prise d'essai de la substance à doser voisine de 100 mg. et une pincée de catalyseur de minéralisation type Pro-labo sont introduits dans un matras dans lequel on verse 5 ml. d'acide sulfurique concentré. Le matras est mis à chauffer sur une grille de minéralisation jusqu'à obtention d'un liquide incolore.

Après refroidissement complet, le contenu du matras est dilué au quart, puis transvasé dans un appareil à entraînement type PARNAS-WAGNER où il est neutralisé par la lessive de soude en présence de phénolphtaléine ; l'ammoniac libéré est entraîné par la vapeur d'eau que l'on condense ensuite et que l'on reçoit directement dans 10 ml. d'une solution d'acide borique à 40 g. par litre additionnée de 1 % d'indicateur Duplex de formule ;

* Nous remercions M. J. DREYFUS, sous-directeur du Service Central de Microanalyse.

Vert de bromocrésol	0,47 g.
Rouge de Méthyle	0,30 g.
Alcool à 95°	250 ml.

Le dosage de l'ammoniaque est fait en cours d'entraînement en versant peu à peu la liqueur d'acide sulfurique 0,10 N. L'indicateur primitivement rouge vire au vert en présence d'ammoniaque et l'addition d'acide sulfurique ramène la coloration au gris mauve.

Le volume d'acide versé est proportionnel à la quantité d'ammoniaque recueilli.

1 ml. d'acide correspond à 1,4 mg. d'azote.

Dosage du Chlore

La méthode utilisée a été décrite par BLOURI et CERCEAU (9) pour le dosage des halogènes dans les produits organiques, à condition qu'ils ne soient pas fixés sur un noyau aromatique.

Une prise d'essai de 100 à 200 mg. de produit est placée dans un ballon à col rodé de 100 ml. avec 40 ml. de glycol éthylique et 1 g. de soude caustique pure. Un réfrigérant rodé est adapté et le ballon est chauffé à reflux pendant une heure. Après refroidissement, 30 ml. d'eau distillée sont ajoutés et le dosage du chlore est réalisé selon VOTOCEK (55).

Le contenu du ballon est rendu acide par un léger excès d'acide nitrique, puis transvasé dans un ballon jaugé de 100 ml. qu'on complète au trait de jauge ; 10 ml. sont prélevés puis additionnés de quelques gouttes de diphénylcarbazon.

Une liqueur 0,05 N de nitrate mercurique est versée jusqu'à virage au mauve de l'indicateur.

1 ml. de solution 0,05 N de nitrate mercurique correspond à 0,18 mg. de chlore.

Points de fusion

Les températures de fusion instantanées ont été mesurées au banc chauffant de Köffler et ont été seules déterminées pour le chlorure d'acide.

Les points de fusion ont été précisés au bain de mercure pour l'acide chromone-2-carboxylique et pour les amides.

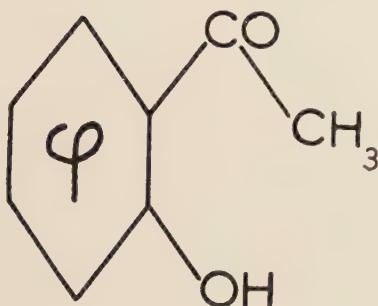
Spectre ultra-violet

Le spectre U.V. des amides a été déterminé sur des solutions alcooliques à 1 % à l'aide du spectrophotomètre enregistreur à double faisceau PERKIN-ELMER type 137 U.V.

III

PRODUITS PREPARES

1. — Distillation de l'o-hydroxyacétophénone.



$C_8 H_8 O_2$

P.M. = 136

Nous avons simplement rectifié sous vide à la colonne de Vigreux l'o. hydroxyacétophénone du commerce.

La plus grande partie du produit a distillé à 108° , sous 17 mm.

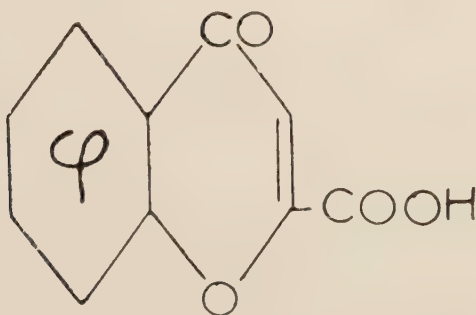
Son indice de réfraction à 20° , mesuré au réfractomètre O.P.L. est de 1,558.

HEILBRON (27) indique

$E_{17\text{ mm}} = 106^\circ \text{ C}$

$n_D^{21} = 1,558$

2. — Préparation de l'acide chromone-2-carboxylique.



$C_{10} H_6 O_4$

P.M. = 190

Le premier temps est la préparation du dérivé sodique de l'o. hydroxybenzoylpyruvate d'éthyle.

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'un dispositif d'agitation énergétique et étanche, nous introduisons :

Méthylate de sodium	27 g. (0,5 mole)
Ether de pétrole ($E \geq 54^{\circ} C$)....	300 ml.

Au mélange vivement agité, nous ajoutons goutte à goutte et en 30 minutes environ, la solution suivante :

o. hydroxyacétophénone	30,6 g. (0,22 mole)
Oxalate neutre d'éthyle	36 g. (0,24 mole)
Ether de pétrole	30 ml.

La condensation qui se traduit par le jaunissement du milieu et la précipitation du dérivé sodique de l'ester a lieu à la température ambiante et entraîne un léger échauffement du milieu réactionnel. Elle est complétée par chauffage à reflux pendant deux heures.

Après refroidissement, le produit jaune est essoré et lavé quatre fois à l'éther de pétrole sur filtre de Büchner.

Le séchage est effectué à l'étuve à 70-80° après pulvérisation soigneuse du produit.

Nous obtenons ainsi 51 g. de produit fondant à 210-212°.

Le second temps est la cyclisation accompagnée d'hydrolyse de l'ester.

Dans un ballon rodé de 1,5 litres muni d'un réfrigérant à reflux nous introduisons :

Dérivé sodique de l'ester o. benzoylpyruvique .	50 g.
Acide acétique cristallisable	600 ml.
Acide chlorhydrique concentré	120 ml.

Le ballon est porté au bain d'huile et l'ébullition est maintenue 90 minutes.

Par refroidissement, il apparaît dans le ballon un produit cristallisé en longues aiguilles. Celui-ci est recueilli par filtration sur Büchner, lavé à trois reprises à l'eau acétique à 10 %, puis à l'eau ordinaire afin d'éliminer toutes traces de chlorure ou d'acétate de sodium.

Il nous reste 17 g. de produit blanc et sec.

Après concentration sous vide de la liqueur-mère, nous recueillons encore 10 g. de produit propre et sec.

Rendement total de l'opération : 79,5 %.

L'acide brut est recristallisé dans l'éthanol bouillant. Il se présente alors en cristaux blancs :

$F_i = 261^{\circ} \text{C}$

Littérature :	HEYWANG (28)	252° avec décomposition
	ZAGOREVSKII (62)	251-252° —
	SCHMUTZ (51)	256-263° —
	DE VRIES (22)	256-259° —

Analyse

	Théorique	Trouvé
C	63,16 %	63,21-63,23 %
H	3,16 %	3,28- 3,31 %

Dosage d'acidité

Une prise d'essai de 190 mg. d'acide cristallisé exactement pesé (1 millimole) est dissoute dans 20 ml. de NaOH 0,1 N. Nous ajoutons quelques gouttes de rouge de méthyle et nous titrons par SO H 0,1 N.

Le virage est obtenu pour 10 ml. d'acide.

Quantité de NaOH 0,1 N utilisée :

Théorique	Trouvé
10 ml.	10 ml.

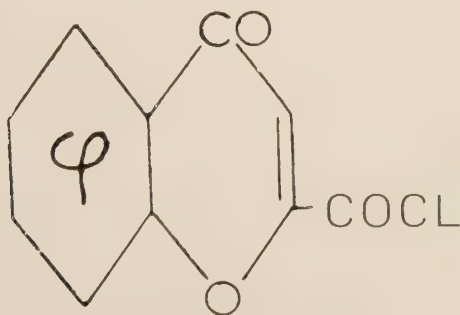
Remarque

Il est nécessaire d'observer les deux précautions suivantes dans la première partie de la réaction :

— Agiter suffisamment pour éviter la prise en masse du dérivé sodique de l'ester au fur et à mesure de sa formation

— Utiliser un méthylate de sodium parfaitement sec et protéger le milieu réactionnel de l'humidité atmosphérique par interposition d'une colonne à chlorure de calcium reliée à l'extrémité libre du réfrigérant.

3. — Préparation du chlorure de l'acide chromone-2-carboxylique.



$\text{C}_{10} \text{H}_5 \text{O}_3 \text{Cl}$

P.M. = 208,5

Dans un ballon à col rodé relié à un réfrigérant à reflux et placé sous une hotte à forte aspiration, nous introduisons :

Chlorure de thionyle 20 ml.
 Ether de pétrole ($E \leq 70$) 40 ml.

Peu à peu, nous jetons dans ce mélange 19 g. (0,10 mole) d'acide chromone-2-carboxylique finement pulvérisé et desséché. La réaction est énergique et des gaz abondants se dégagent ; la température est maintenue à sa valeur initiale en plongeant de temps en temps le ballon dans un bain d'eau glacée. Nous terminons la réaction par 30 minutes de chauffage à 50° .

Le contenu du ballon est ensuite soumis à une évaporation sous vide ; le résidu est repris par l'éther de pétrole qui est ensuite chassé sous vide. Cette opération est répétée plusieurs fois jusqu'à disparition d'odeurs sulfureuses.

Le nouveau résidu est recristallisé dans le benzène et nous obtenons 15,5 g. de chlorure d'acide fondant à $108-109^\circ$.

Littérature : ZAGOREVSKII (62) $105,5-106^\circ,5$
 DE VRIES (22) $105^\circ -106^\circ$

Rendement : 74 % en produit pur.

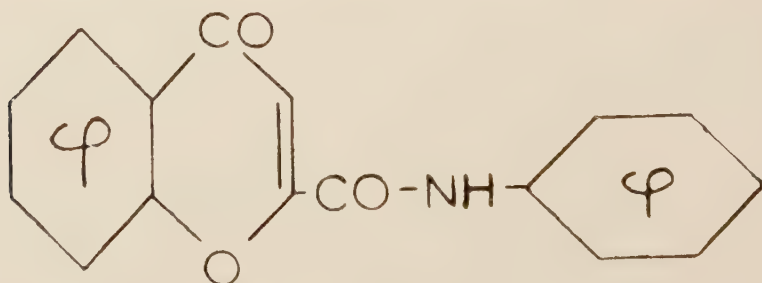
Analyse

	Calculé	Trouvé
C	57,55	56,39-56,44
H	2,40	2,25- 2,46
Cl	17,02	17,04

4. — Préparation des amides.

Nous indiquons ci-dessous les détails expérimentaux observés dans la préparation des divers amides.

N-Phényl-chromone-2-carbonamide



$C_{16} H_{11} O_3 N$

P.M. = 265

Dans 20 ml. de benzène séché sur chlorure de calcium nous mettons en suspension 4,14 g. (0,02 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique ; nous plaçons le ballon dans un bain de glace mélangée de sel, puis nous versons peu à peu dans la suspension benzénique 3 ml (0,04 mole) d'aniline fraîchement distillée ($E = 184^\circ$).

Le bain de glace est alors retiré, le ballon est relié à un réfrigérant à reflux et chauffé au bain-marie bouillant pendant une heure.

Le contenu du ballon est alors refroidi puis filtré sur verre fritté. Le précipité renferme à la fois le chlorhydrate d'aniline formé et la N-phényl-chromone-2-carbonamide. Des lavages successifs à l'acide chlorhydrique dilué (10 %) puis à l'eau permettent d'éliminer le chlorhydrate d'aniline.

L'amide restant sur le filtre est séché à 60° . Nous obtenons 4,89 g. de produit sec fondant à $216-218^\circ$.

Rendement 93 %

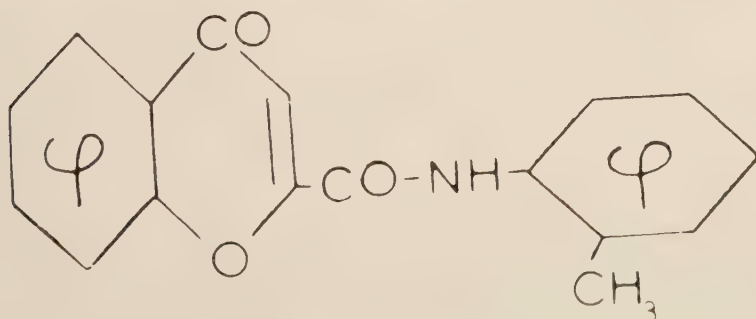
Après recristallisation dans l'alcool à 95° la N-phényl-chromone-2-carbonamide fond à 222° .

Littérature : ZAGOREVSKII (63) F = 225°

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	72,45 %	72,54-72,64 %
H	4,15	4,38- 4,20
N	5,28	5,08

N-ortho-toluyyl-chromone-2-carbonamide



$C_{17} H_{13} O_3 N$

P.M. = 279

Dans 20 ml. d'acétone séchée sur chlorure de calcium nous mettons en suspension 3,12 g. (0,15 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique.

Nous plaçons le ballon dans un mélange glace et sel. Puis nous versons peu à peu dans cette solution acétonique 3,20 ml. (0,30 mole) d'o. toluidine fraîchement distillée (E. = 199°). Nous constatons alors la formation presque immédiate d'un précipité abondant.

Le bain de glace retiré est remplacé par un bain-marie bouillant pendant une demi-heure, le ballon ayant été relié préalablement à un réfrigérant à reflux.

Le contenu du ballon est ensuite refroidi puis filtré sur verre fritté. Le précipité recueilli est formé de N-ortho-toluyyl-chromone-2-carbonamide, et de chlorhydrate d'amine que l'on élimine par des lavages à l'acide chlorhydrique dilué (10 %), puis à l'eau distillée.

L'amide restant sur le filtre est séchée à 60°.

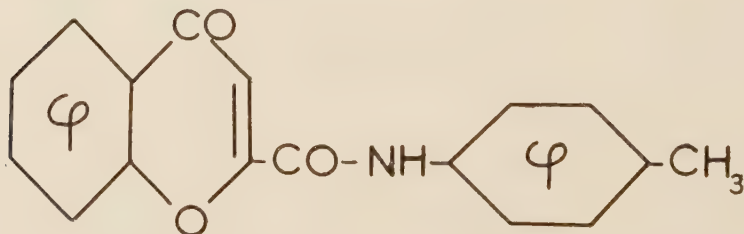
Rendement 73 %.

Après recristallisation dans l'alcool à 95° la N-ortho-toluyyl-chromone-2-carbonamide fond à 170-172°.

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	73,12 %	73,20-73,30 %
H	4,66	4,71- 4,91
N	5,02	4,89

N-para-toluyyl-chromone-2-carbonamide



$C_{17} H_{13} O_3 N$

P.M. = 279

Dans 25 ml. de benzène séché sur chlorure de calcium, nous mettons en suspension 6,25 g. (0,03 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique. Le ballon étant placé dans un mélange glace-sel, nous versons peu à peu dans la suspension benzénique 6,50 g. (0,06 mole) de p-toluidine.

Le bain de glace est ensuite retiré et remplacé par un bain-marie bouillant après avoir relié le ballon à un réfrigérant à reflux.

Le contenu après refroidissement est filtré sur verre fritté. Le précipité recueilli est formé de N-toluyl-chromone-2-carbonamide et de chlorhydrate de p. toluidine. Par des lavages successifs à l'acide chlorhydrique dilué (10 %), puis à l'eau distillée, nous éliminons ce dernier.

L'amide restant sur le filtre est séchée à 60°. Nous obtenons 7,10 g. de produit sec fondant à 232-234°.

Rendement = 85 %.

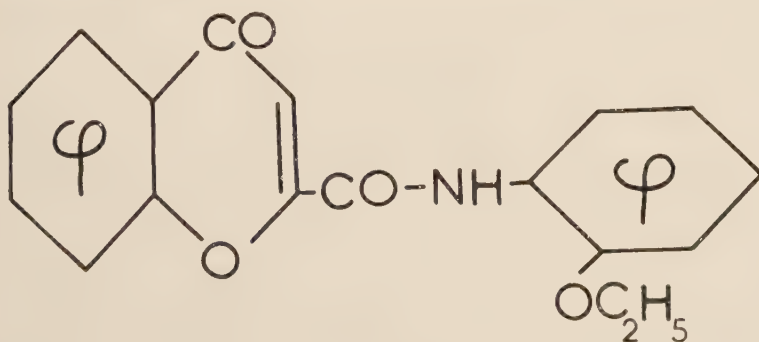
Après recristallisation dans un mélange formé d'alcool éthylique à 95° (60 %), acétone (26 %) et d'acétate d'éthyle (14 %), la N-toluyl-chromone-2-carbonamide fond à 238-240°.

Littérature (63) F = 232-233°

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	73,12	73,15-73,35
H	4,66	4,75- 4,76
N	5,02	5,02

N-ortho-éthoxy-phényl-chromone-2-carbonamide



$C_{18} H_{15} O_4 N$

P.M. = 309

Nous versons par petites quantités 4 ml. (0,03 mole) d'o. phénétidine fraîchement distillée ($E = 229^\circ$) dans 3,0 g. (0,014 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique en suspension dans 20 ml. d'acétone séchée sur chlorure de calcium, le ballon étant refroidi par un mélange de glace et de sel.

Le bain de glace et sel est ensuite retiré et remplacé par un bain-marie bouillant durant une heure, le ballon étant relié à un réfrigérant à reflux.

Le contenu du ballon est ensuite refroidi puis filtré sur verre fritté. Le précipité ainsi isolé est formé de N-ortho-éthoxy-phényl-chromone-2-carbonamide et de chlorhydrate d'ortho-phénétidine que l'on élimine par des lavages successifs à l'acide chlorhydrique dilué (10 %), puis à l'eau distillée.

La N-ortho-éthoxy-phényl-chromone-2-carbonamide restant sur le filtre est séchée à 60°. Nous obtenons ainsi 3,17 g. d'amide sec fondant à 216-218°.

Rendement = 72 %.

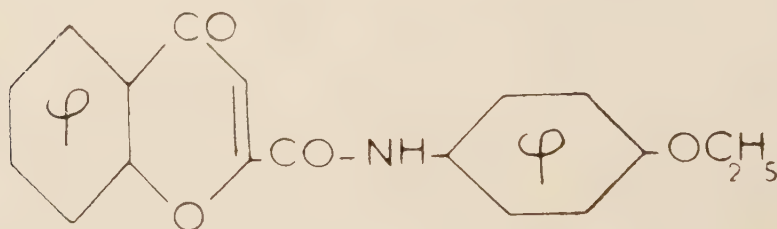
F = 220-221°.

Après recristallisation dans l'alcool à 95° la N-ortho-éthoxy-phényl-chromone-2-carbonamide fond à 221-222°.

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	69,90 %	69,39-69,63 %
H	4,85	5,19- 5,39
N	4,53	4,52

N-para éthoxy-phényl-chromone-2-carbonamide



$C_{18} H_{15} O_4 N$

P.M. = 309

Nous mettons en suspension 1 g. (0,005 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique dans 20 ml. de benzène séché sur chlorure de calcium. Le ballon étant placé dans un bain de glace mélangé de sel, nous versons par petites quantités 1,25 ml. (0,010 mole de p-phénétidine fraîchement distillée (E = 254°).

Le bain de glace est retiré. Le ballon relié à un réfrigérant à reflux est alors chauffé au bain-marie bouillant pendant une heure. Le contenu du ballon est ensuite refroidi et filtré sur verre fritté. Le précipité recueilli est formé de l'amide cherchée et de chlorhydrate de p-phénétidine que l'on élimine par des lavages successifs à l'acide chlorhydrique dilué (10 %), puis à l'eau distillée.

La N-para-éthoxy-phényl-chromone-2-carbonamide est séchée à 60°.

Nous obtenons 1,38 g. de produit sec fondant à 184-186°.

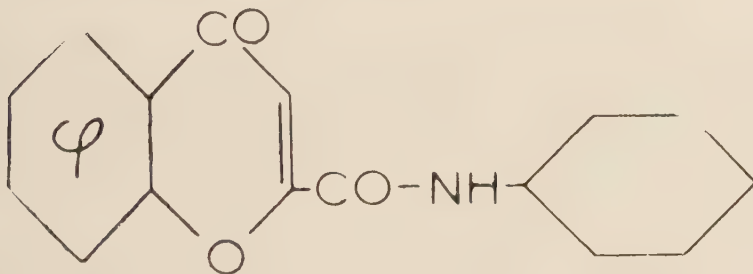
Rendement = 93 %.

Après recristallisation dans l'alcool à 95° la N-para-éthoxy-phényl-chromone-2-carbonamide fond à 188-190°.

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	69,90 %	68,68-68,80 %
H	4,85	5,23- 5,13
N	4,53	4,54

N-Cyclohexyl-chromone-2-carbonamide



C₁₆ H₁₇ O₃ N

P.M. = 271

Dans un ballon relié à un réfrigérant à reflux nous introduisons 40 ml de benzène anhydre dans lequel nous mettons en suspension 4,4 g. (0,02 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique finement pulvérisé. Nous ajoutons alors goutte à goutte 4 g. (0,04 mole) de cyclohexylamine.

Quand l'addition est terminée, nous chauffons au bain-marie bouillant pendant une heure, puis nous séparons sur verre fritté le précipité formé. Celui-ci est lavé à l'eau chlorhydrique, puis à l'eau et séché à 60°.

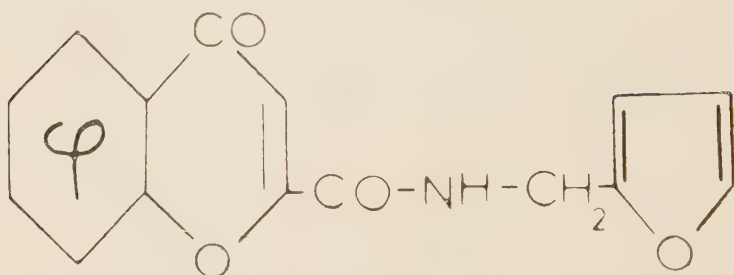
Nous obtenons 4,34 g. de produit sec soit un rendement de 80 %.

Après recristallisation dans l'alcool, la N-cyclohexyl-chromone-2-carbonamide fond à 156-158°.

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	70,85 %	69,45-69,30 %
H	6,27	6,83- 6,93
N	5,16	5,02

N-furfuryl-chromone-2-carbonamide



C₁₅ H₁₁ O₄ N

P.M. = 269

Dans 25 ml. d'acétone séchée sur chlorure de calcium, nous mettons en suspension 4 g. (0,04 mole) de furfurylamine fraîchement distillée (E = 144-146°). Après avoir placé le ballon dans un bain de glace mélangée de sel, nous versons peu à peu dans la suspension acétonique 4,2 g. (0,02 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique.

Le bain de glace est retiré. Le ballon est alors relié à un réfrigérant à reflux et chauffé au bain-marie bouillant pendant une demi-heure.

Le contenu du ballon est ensuite refroidi puis filtré sur verre fritté. Le précipité recueilli est formé de N-furfuryl-chromone-2-carbonamide et de chlorhydrate de furfurylamine. Ce dernier est éliminé par des lavages successifs à l'acide chlorhydrique dilué (10 %), puis à l'eau distillée.

L'amide restant sur le filtre est séchée à 60°. Nous obtenons 2,8 g. de produit sec fondant à 178-180°.

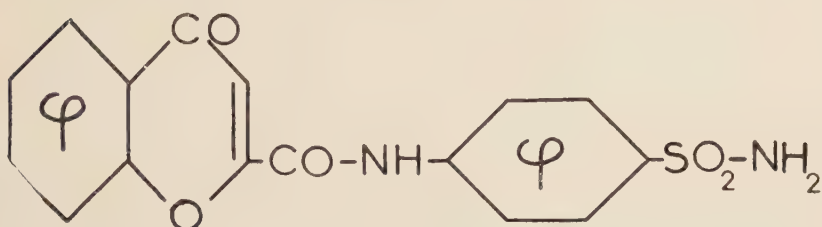
Rendement = 52 %.

Après recristallisation dans l'alcool à 60° nous obtenons du N-furfuryl-chromone-2-carbonamide fondant à 180-182°.

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	66,91 %	67,07-67,28 %
H	4,09	4,25- 4,27
N	5,20	5,28

N-para-sulfamidophényl-chromone-2-carbonamide



$C_{10} H_{12} O_5 N_2 S$

P.M. = 344

Nous versons par petites quantités 4,2 g. (0,02 mole) de chlorure d'acide chromone-2-carboxylique dans 50 ml. d'acétone séchée sur chlorure de calcium contenant 6,65 g. (0,04 mole) de sulfanilamide en suspension. Le ballon est refroidi par un mélange glace-sel. Nous retirons ensuite le bain glace-sel, que nous remplaçons par un bain-marie bouillant durant une heure et demie, après avoir relié le ballon à un réfrigérant à reflux.

Après refroidissement, le contenu du ballon est filtré sur verre fritté. Le précipité recueilli est lavé à l'eau chlorhydrique (10 %), puis à l'eau distillée, ce qui élimine le p. aminophényl-sulfamide sous forme de chlorhydrate soluble tandis que la N-p. sulfamidophényl chromone-2-carbonamide insoluble dans l'eau reste sur le filtre.

L'amide restant seule est séchée à 60°. Nous obtenons ainsi 5,01 g. de produit sec fondant au-dessus de 260°.

Rendement = 76 %.

Après recristallisation dans un mélange formé de pyridine 71 % et d'eau distillée 29 %, la N-p. sulfamidophényl chromone-2-carbonamide fond au-dessus de 260°.

Analyse

	Calculé	Trouvé
C	55,81 %	56,09-56,00 %
H	3,49	3,48- 3,48
N	8,14	8,12

III

SPECTRES ULTRA-VIOLETS

Nos mesures ont été réalisées sur des solutions d'amides dans l'éthanol à 96° à la concentration de 0,01 pour mille.

Dans l'ensemble, nos tracés présentent une assez grande ressemblance. Ils présentent tous 3 maxima aux longueurs d'ondes suivantes en millimus :

203-205

235-238

310-312

La N-p-sulfamidophényl-chromone-2-carbonamide fournit un spectre à peine modifié, dans lequel le deuxième maximum d'absorption est décalé à 242 millimus.

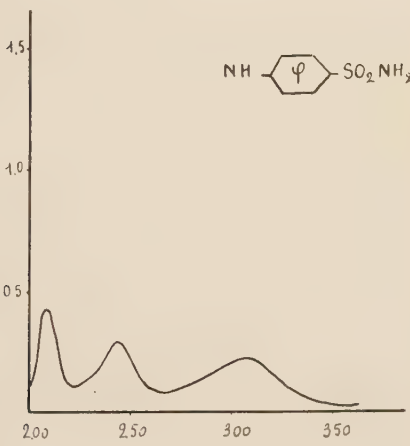
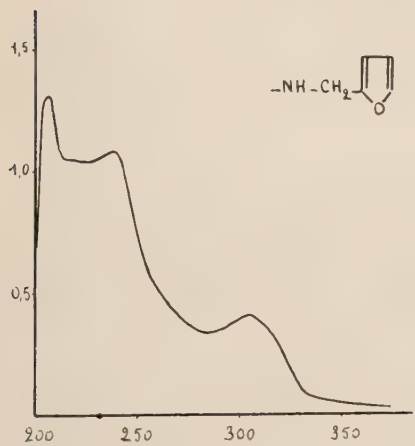
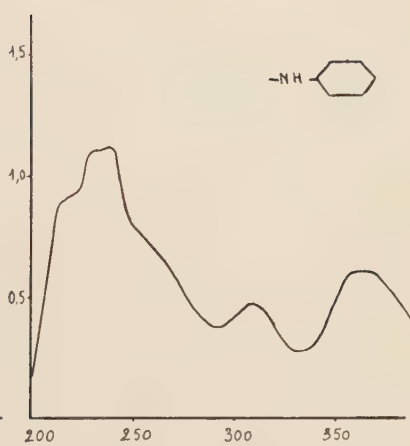
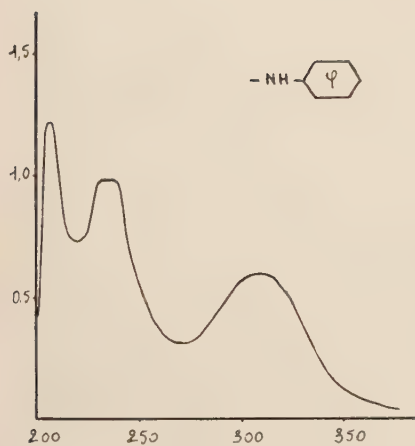
Le spectre de la N-Cyclohexylchromone-2-carbonamide est plus atypique dans sa forme : le premier maximum est marqué par un simple épaulement et, de plus, il est décalé à 220 millimus. Ce produit présente, en outre, un quatrième maximum à 365 millimus.

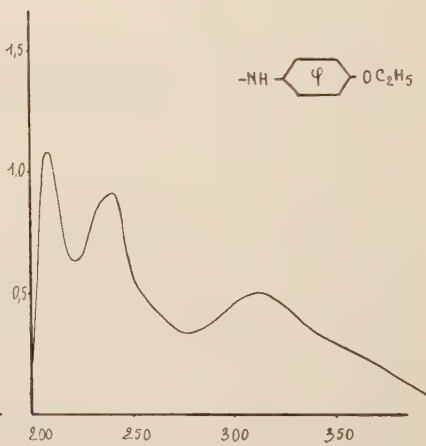
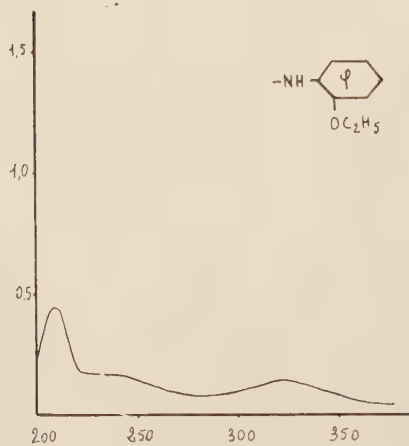
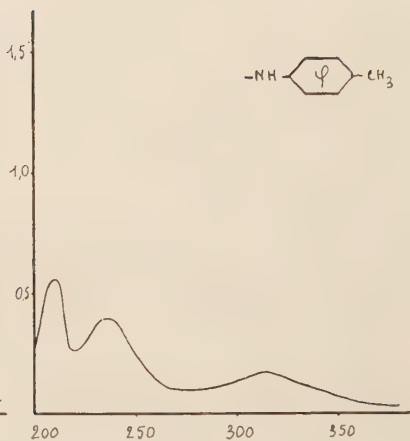
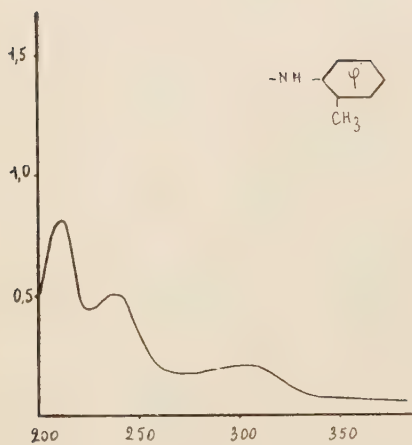
Dans la littérature SCHMUTZ (51) étudie les spectres ultra-violet de divers esters de l'acide chromone-2-carboxylique et notamment l'ester méthylfurfurylique ; en opérant sur des solutions alcooliques de ces corps, il retrouve deux maxima, à 235-238 millimus et à 305-310 millimus.

VINOKUROV (54) a déterminé le spectre ultra-violet de la N phényléthylchromone-2-carbonamide et celui de la N p-méthoxy-phényléthyl-chromone-2-carbonamide. Il décrit pour ces deux produits l'existence de deux maxima d'absorption, l'un à 236-237 millimus, l'autre à 304-306 millimus. De plus, cet auteur associe la présence de ces bandes d'absorption au système chromone.

Nos propres observations sont en accord parfait avec celles des deux auteurs précédents, puisque les mêmes bandes d'absorption sont retrouvées aux mêmes longueurs d'onde et nous pouvons admettre, comme eux, qu'elles sont en relation avec le système chromone.

Cependant, le premier maximum d'absorption que nous avons retrouvé, d'une façon quasi-constante, n'est pas décrit dans la littérature.





ACTIVITE ANTICOAGULANTE DES AMIDES DERIVEES DE L'ACIDE CHROMONE-2-CARBOXYLIQUE

Nous avons vérifié et comparé l'activité de nos différents dérivés à l'aide de deux examens d'exploration de la coagulation sanguine :

- 1) le temps de Quick (taux de prothrombine) ;
- 2) le test de tolérance à l'héparine in vitro.

Nous opérons sur des rats d'un poids moyen de 250 grammes, en leur intubant, per os, 1 milligramme de produit en suspension dans 1 ml de méthyl-cellulose à 0,5 %. Simultanément, nous intubons des rats-témoins avec 1 ml de solution de méthyl-cellulose. Après 4 à 5 heures de repos, nous ponctionnons les animaux et recueillons 5 ml de sang par rat sur mélange de Wintrobe, dans des tubes en plastique propres et secs.

Nous soumettons ces tubes à une centrifugation modérée (5 minutes à une vitesse inférieure à 1 800 tours/minute) et pratiquons les examens sur le plasma.

1) Temps de Quick :

Avec une micropipette, nous prélevons 0,1 ml de plasma que nous versons au fond d'un tube placé dans un bain-marie à 37°.

Lorsque la température est équilibrée (2 à 3 minutes) nous ajoutons 0,2 ml de suspension de thromboplastine commerciale (Simplastine) équilibrée à 37°.

En même temps, nous déclenchons un chronomètre. Nous agitions le tube pour mélanger le contenu, et, à partir de ce moment, surveillons la coagulation. Quand le caillot apparaît, nous arrêtons le chronomètre et notons le temps.

Pour 15 rats-témoins, la valeur moyenne du temps de Quick est de 15 secondes.

2) Test de tolérance à l'héparine in vitro :

Nous avons employé la technique de SOULIER (52) en tenant compte des recommandations formulées par COULET (18).

Nous utilisons 4 tubes, dans lesquels nous introduisons 0,2 ml de plasma oxalté, à 37°.

Dans le premier tube, nous ajoutons 0,2 ml de solution calcique (1,11 g de CaCl_2 pour 400 ml d'eau distillée) et surveillons le moment de la coagulation. Nous obtenons ainsi le temps de Howell.

Dans les tubes 2, 3 et 4, nous ajoutons une solution calcique héparinée, dans les proportions respectives de 0,3, 0,7 et 1 unité d'héparine, et opérons de même.

Les temps moyens obtenus avec les témoins sont :

Temps de Howel	0,3 U	0,7 U	1 U
1' 15"	1' 45"	4'	6' 30"
± 2"	± 10"	± 15"	± 20"

Pour chaque temps moyen, nous donnons l'écart standard, calculé sur 15 témoins.

Les résultats expérimentaux obtenus avec les rats traités par nos amides sont groupés dans le tableau suivant.

Nous donnons les valeurs moyennes pour 6 rats.

NOM DU DERIVE	Temps de Quick	Test à l'Héparine			
		Howel	0,3 U	0,7 U	1 U
Méthyl-cellulose pure (témoin)	15"	1' 15	1' 45	4'	6' 30
N-phényl	> 1'	> 24'	> 24'	> 24'	> 24'
N-(o-toluyl)	15"	1' 15	1' 45	4'	6' 30
N-(p-toluyl)	> 1'	> 24'	> 24'	> 24'	> 24'
N-(o-éthoxy phényl)	17"	1' 30	2'	4' 15	6' 30
N-(p-éthoxy phényl)	> 1'	> 24'	> 24'	> 24'	> 24'
N-furfuryl	13"	1' 15	1' 30	4'	6' 15
N-Cyclohexyl	> 1'	> 24'	> 24'	> 24'	> 24'
N-(p-sulfamido-phényl)	19"	1' 45	2' 30	4' 30	7'

En consultant ce tableau, nous pouvons constater que la plupart de ces dérivés manifestent une action anticoagulante notable.

Une telle activité anticoagulante serait peut-être en relation avec la présence de deux carbonyles dans la molécule de nos amides.

Une hypothèse semblable a été émise pour expliquer l'action anticoagulante des hydroxycoumarines que l'on pourrait écrire sous forme cétonique (10).

Il semble, d'autre part, que les substitutions en para du noyau aromatique exaltent l'activité, alors que les substitutions en ortho la diminuent et semblent même l'annuler ; le dérivé furannique, lui aussi, semble inactif. Quant au dérivé para-sulfamidé, il manifeste une activité légère vis-à-vis de la plupart des animaux : les temps sont légèrement allongés, et, chez un animal, nous avons même constaté une absence de coagulation. Il semble donc que, pour ce dérivé, nous nous trouvions juste au seuil d'activité.

CONCLUSIONS

Bien que l'acide chromone-2-carboxylique soit connu depuis le début de ce siècle, les études, surtout pharmacodynamiques, de cet acide et de ses dérivés sont très récentes. Nous avons repris la préparation de ce composé à partir de l'o. hydroxy-acétophénone et de l'oxalate de diéthyle, procédé plusieurs fois décrits dans la littérature et qui nous a fourni le produit attendu avec d'excellents rendements.

La préparation du chlorure d'acide, plus délicate, a été menée à bien en tenant compte des recommandations récemment publiées par des auteurs soviétiques.

Ce chlorure, par condensation avec une série d'amides, nous a conduit sans difficulté à des amides substituées correspondantes avec de bons rendements. Ces amides ont été obtenues à l'état cristallisé et sont, pour la plupart, d'une grande pureté, comme l'ont montré les analyses élémentaires. Au total, huit amides ont été préparées parmi lesquelles six ne semblent pas mentionnées dans la littérature. Il est à remarquer que le sulfanilamide se condense aisément avec le chlorure d'acide chromone-2-carboxylique, ce qui permet de supposer que de nombreux dérivés sulfamidés sont accessibles.

Enfin, nous avons montré que l'administration de ces amides à des rats blancs, par voie orale, rendait le sang de ces animaux incoagulable. Cette constatation, quelque peu inattendue dans le cas des chromones, trouve peut-être une explication dans la présence dans ces molécules de deux groupements carbonylés proches l'un de l'autre.

Nous nous proposons ultérieurement de faire rechercher d'autres propriétés pharmacologiques de nos chromones-2-carbonamides, en particulier, d'éventuelles propriétés analgésiques.

Vu : Clermont-Ferrand, le 9 avril 1965

Le Président du Jury :

P. TRONCHE

Vu :

Clermont-Ferrand, le 10 avril 1965

Le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie,

R. CUVELIER.

Vu et permis d'imprimer

N° 25/65

Clermont-Ferrand, le 23 avril 1965

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ARTEMENKO G.N., Pharmacology and Toxicology, 1957, t. 20, p. 5 et 50.
- (2) ARTEMENKO G.N., Pharmacology and Toxicology 1958, t. 21, p. 30.
- (3) BALTZLY R., J. Am. Chem. Soc. 1952, t. 74, p. 2 692.
- (4) BERETERVIDE K.V., Ann. Pharm. fr. 1952, t. 10, p. 45.
- (5) BERETERVIDE K.V., Ann. Pharm. Fr. 1955, t. 13, p. 379.
- (6) BERETERVIDE K.V., MONTI M., Medicina Experimentalis 1964, t. 11, p. 1-6.
- (7) BERETERVIDE K.V., MONTI M., Arzneimittel Forsch 1963, t. 13, p. 452-454.
- (8) BIRCH, DONOVAN - Aust. J. Chem. 1953, t. 6, p. 360-368.
- (9) BLOURI B., CERCEAU C., Bull. Soc. Chim. Fr. 1961; fasc. 1, p. 791.
- (10) BURGER A., Medicinal Chemistry 1960, P. 654, (Interscience Pub. New York).
- (11) BRUNEAU Laboratoires, Brit. 920, 141, 6 mars 1963.
- (12) BRUNEAU LABORATOIRES et Cie, Brit. 920, 141, 1963, 6 mars, Fr. Appl. 1960, 16 juin.
- (13) BRYAN J.D., GOLDBERG A.A., WRAGG A.A., J. Chem. Soc. 1960, p. 1279-81.
- (14) CHEN G., ENSOR C., RUSSELL D., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, t. 78, p. 305.
- (15) CLAISEN L., Ber. 1881, t. 14, p. 2 468 ; Ber. 1890, t. 23, p. 976.
- (16) CLAISEN L., LOWMAN O., Ber. 1887, t. 20, p. 651.
- (17) CUMMING W.M., HOPPER V.I., WHEELER S.I., Systemic Org. Chem., 1950, p. 104, Constable and Co, 215, London.
- (18) COULET M., Travaux Soc. pharm. Montpellier, 1954, t. 14, p. 257-261.
- (19) DA RE P., VERLICCHI L., SETNIKAR I., MURMANN W., MAGIS-TRETTI M.J., Nature 1959, 184, 362.
- (20) DA RE P., VERLICCHI L., Ann. Chim. (Rome) 1956, 46, 904.
- (21) DA RE VERLICCHI L., SETNIKAR I., J. Org. Chem. 1960, t. 25, p. 1 097-1 100.
- (22) De VRIES J.X., BERETERVIDE K.V., Nature 1961, Vol. 1961, p. 171.
- (23) FOURNEAU J.P., Ann. Pharm. Fr. 1953, t. 11, p. 685.
- (24) FIESER L.P., FIESER M., Advanced Organic Chemistry 1961, p. 472, Reinhold Pub. Corpor., New York.
- (25) GEUTHER A., Arch. Pharm. 1863, t. 106, p. 97.
- (26) GOTTESMANN E., Ber. 1933, t. 66, p. 1 168.
- (27) HEILBRON I., BUNBURG H. M., Dictionary of Organic compounds, London 1953.

- (28) HEYWANG R., KOSTANECKI J.V., Ber. 1902, t. 35, p. 2 887.
- (29) JERMANOWSKA Z., KOSTKA K., Roczn Chem. Polska 1963, t. 37, p. 413, 428.
- (30) JERMANOWSKA Z., KOZTKA K., Chem. Anal. Polska n° spéc. 204.
- (31) JERMANOWSKA Z., KOZTKA K., Roczn Chem. Polska 1957, t. 31, p. 1071-4.
- (32) JONGEBREUR G., Arch. Intern. Pharmacodyn. 1952, t. 90, p. 384.
- (33) KJELDAHL Z., Ann. Chem. 1883, t. 22, p. 366.
- (34) KOO J., J. Pharm. Sciences 1964, t. 53, p. 1 329-1332.
- (35) KOO J., J. Org. Chem. 1961, t. 26, p. 635.
- (36) KOSTANECKI S.V., De RITJERI De WILD, Ber. 1902, t. 35, p. 865.
- (37) LEBEAU P., JANOT M.M., Traité de Pharmacie Chimique, Masson Editeur, Paris 1956, p. 941 et 2 551-2 560.
- (38) LESPAGNOL A., Ann. Pharm. fr. 1964, t. , p. 131-136.
- (39) LI CHENG P., FOURNARI P., TIROUFLET J., Bul. Soc. Chim. 1963, p. 2 248-2 251.
- (40) MORIN H., ROUX M., JACHET M.T., Thérapie 1964, t. 19, p. 1 555-1568.
- (41) NIVIERE P., Synthèses et propriétés de quelques chromones dérivées de la Patuline. Thèse Etat Pharmacie, Clermont-Fd 1964, 102 p.
- (42) PERKIN W.H., J. Chem. Soc. 1868, t. 21, p. 53 et 81.
- (43) PUETZER B., NIELD C.H., BARRY R.H., J. Am. Chem. Soc. 1945, t. 67, p. 832-837.
- (44) RECORDARI LABORATORIO FARMACOLOGICO, SPA, Brevet U.S., 1964.
- (45) RECORDIL N.D.
- (46) RUHEMANN S., Ber. 1921, t. 54, p. 912.
- (47) RUHEMANN S., BAUSAR H., J. Chem. Soc. 1901, t. 72, p. 470.
- (48) RUHEMANN S., SAPLETON H.E., J. Chem. Soc. 1900, t. 71, p. 1 179.
- (49) SCHMIDT J.G., Ber. 1881, t. 14, p. 1 459.
- (50) SETNIKAR I., ZANOLINI F., Il Farmaco, Ed. Sci. 1956, t. 11, p. 855-881.
- (51) SCHMUTZ J., LAUENER H., HIRT R., SANZ M., Helv. Chim. Acta 1951, t. 34, p. 767-779.
- (52) SOULIER J.P., Ann. Biol. Chim. 1952, t. 10, p. 6-7.
- (53) VEJDELEK Z.J., TRCKA V., CHYBA O., CHYBOVA H., Chem. listy. 1953, t. 47, p. 575.
- (54) VINOKUROV V.G., TROISKAYA V.S., ZAGOREVSKII V.A., J. Gen. Chem. of the USSR 1961, t. 31, p. 2 991-2 995.
- (55) VOTOCEK E., KASPAREK L., Bull. Soc. Chim. 1923, t. 33, p. 110.
- (56) WILEY P.F., J. Am. Chem. Soc. 1952, t. 74, p. 4 326-8.

- (57) ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., J. Gen. Chem. of the USSR 1960, t. 30, p. 1 411.
- (58) ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., J. Gen. Chem. of the USSR 1963, t. 33, p. 1 857-9.
- (59) ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., ORLAVA E.K., J. Gen. Chem. of the USSR 1960, t. 30, p. 3 100-3 103.
- (60) ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., ORLAVA E.K., J. Gen. Chem. of the USSR 1960, t. 30, p. 3 850-3 853.
- (61) ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., ORLAVA E.K., J. Gen. Chem. of the USSR 1961, t. 31, p. 568-574.
- (62) ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., PRONINA L.P., J. of Gen. Chem. of the USSR 1959, vol. 29, p. 1 004-1 007.
- (63) ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., VINOKUROV V.G., J. Gen. Chem. of the USSR 1959, t. 29, p. 2 267-2 270.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
------------------------	----

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I — L'acide chromone-2-carboxylique et ses rapports avec la thérapeutique	13
II — Pharmacodynamie de l'acide chromone-2-carboxylique et de ses dérivés	18
III — Préparation de l'acide chromone-2-carboxylique	20
IV — Préparation du chlorure d'acide chromone-2-carboxylique	23
V — Préparation d'esters et d'amides de l'acide chromone-2-carboxylique	24

RECHERCHES PERSONNELLES

I — Procédés de synthèse utilisés :	
A. — Acide chromone-2-carboxylique	25
B. — Chlorure de l'acide chromone - 2 - carboxylique	26
C. — Amides de l'acide chromone-2-carboxylique . .	26
II — Procédés d'analyse utilisés	27
III — Produits préparés	29
IV — Spectres Ultra-violets	40
V — Etude pharmacodynamique	43
CONCLUSIONS	47
BIBLIOGRAPHIE	49

